Szabó Pál: „*Kvantitatív LC-MS alapú analitikai stratégiák komplex rendszerek vizsgálatára*” című MTA doktori értekezésének bírálata

Szabó Pál MTA doktori értekezésében a modern kromatográfia és tömegspektrometria egyik legdinamikusabban fejlődő, elméleti és gyakorlati szempontból egyaránt kiemelkedő területét, a komplex mátrixokból történő kvantitatív LC-MS/MS elemzéseket tárgyalja. A dolgozat szerkezete követi a szakterület logikáját: az elméleti bevezetőt és a módszertani fejlesztések részletezését kiterjedt gyakorlati, ipari, klinikai és farmakokinetikai alkalmazások követik. Az értekezés stílusának külön értéke, hogy a szerző nem pusztán a száraz tudományos tények közlésére törekedett, hanem élményszerűen, a feltáró kutatómunka szépségét és a szakmai kihívásokat is megmutatva foglalta össze az elért eredményeket. A dolgozatból egy sokrétű tapasztalattal rendelkező analitikus izgalmas és szerteágazó kutatói életútja bontakozik ki.

A dolgozat felépítése alapvetően logikus, az Eredmények fejezet az optimálási lehetőségekre és az analitikai lépések egymásutániságára épül. A gépelési hibák száma elenyésző, a dolgozat nyelvezete gördülékeny. Ugyanakkor több szerkesztési és szemléltetési hiányosság is megállapítható:

1. A témakörök közötti szerves kapcsolat néhol nehezen követhető. Az egyes alfejezetek különösen a *2. Kutatási terület háttere* c. fejezetben egymással kevéssé függenek össze, ami valószínűleg hozzájárult ahhoz, hogy a jelölések és rövidítések használata nem teljesen konzekvens. Példaként említhető a P-glikoprotein, amelyre két egymást követő oldalon (34. és 35. oldal) két különböző rövidítést is alkalmaz a szerző.

2. Több ábra nehezen olvasható, a szerző nem minden esetben fordított kellő figyelmet a tömegspektrumok és kromatogramok gondos szerkesztésére. Különösen szembetűnő a 23. ábra esete, amely a szöveg szerint négy modellvegyület csúcsprofilját mutatja be három különböző kromatográfiás oszlopon. Az ábrán azonban 7 különböző szín szerepel magyarázat nélkül, így az oszloptípusok összehasonlítása nem értelmezhető (az „A” oszlopnál hiányzik a narancssárga komponens, a „B” oszlopnál hiányzik a zöld és lila, de két kék jelölés is látható). A hivatkozott saját publikációban ugyanez az ábra fekete-fehérben, szintén magyarázat nélkül jelent meg, ami teljesen lehetetlenné teszi a retenciós viselkedés követését.

Terminológiai és szakmai pontosításaim:

A dolgozatban több helyen előfordulnak pontatlan, elavult vagy szakmailag helytelen elnevezések és koncepciók:

A kémiai elnevezések néhol pontatlanok. Például a 45. oldalon a glifozát AMPA metabolitjának megnevezése helyesen *aminometil-foszfonsav*. Hasonló pongyolaság figyelhető meg a *„trifluórecetsav (TFA)”, „heptafluorobutánsav (HFBA)”* és a *„pentafluorobenzil”* megnevezések használatakor. A 45. oldalon a szerző a „kvantálás” kifejezést használja a „kvantitálás” (mennyiségi meghatározás) helyett.

A dolgozatban konzekvensen a *„protonált/deprotonált molekulaion”* kifejezés szerepel. Ez a megfogalmazás elavult és helytelen (a helyes kifejezés a „protonált/deprotonált molekula”). Továbbá a IUPAC 2013-as hivatalos ajánlása szerint az „anyaion” és „leányion” kifejezések is kerülendők, helyettük a „prekurzorion” és „termékion” elnevezések használata javasolt.

A 14. oldalon a szerző az MRM átmenet alapú mennyiségi meghatározáshoz szükséges 4 azonosítási pont igazolására a 2002/657/EK határozatra hivatkozik. Ez a kritérium ma már

idejétmúltnak tekinthető, nem általános szakmai gyakorlat az MRM mérések esetén. Ráadásul az alacsony és nagy felbontású műszereken mért ionok pontszámítása eltérő. A hivatkozott EU-határozat adatait a szerző hibásan adta meg (például szerzőket tulajdonított a jogszabálynak).

A 116. oldalon a szerző helytelenül „izobárnak" nevezte az izoleucin-leucin aminosavpárt. Mivel összegképletük és pontos tömegük teljesen azonos, ezek a vegyületek izomerek. (Izobárokra példa a glutamin és a lizin, ahol a pontos tömeg nagyon hasonló, de az összegképlet eltér).

Az 58. ábrán látható ciklosporin szerkezeti képlete kémiailag pontatlan/helytelen.

Kritikai megjegyzéseim, módszertani és tudományos észrevételeim a következők:

A dolgozat jelentős részében a szerző rendkívül röviden mutatja be a partnerektől érkező analitikai feladatokat és projekteket; egyes komplex témákra mindössze egyetlen bekezdés jut. Számos esetben hiányzik a mérések biológiai, biokémiai vagy klinikai jelentőségének leírása. Nem derül ki világosan, hogy a módszerfejlesztés során mi alapján történt a kromatográfiás oszlopok vagy eluensek kiválasztása, mekkora volt a saját fejlesztés aránya az irodalmi előzményekhez képest, és pontosan milyen eredményt hoztak a valós mintamérések. Példaként említem a 66. oldalon egyetlen bekezdésben szereplő projektet, amelyben egy kolléga adalékolt vizeletmintájából 300 komponenst vizsgáltak. Mivel sem a vegyületlista, sem a mérés célja és kivitelezése nincs részletezve, ezen eredmények tudományos értéke és jelentősége a bíráló számára értékelhetetlen.

A bemutatott mérési megoldások és publikációk döntő hányada társkutatói kollaborációkból származik, viszonylag kevés a teljesen önálló alapötlet. Mivel az eredmények egy része nem került publikálásra, az olvasónak nincs lehetősége a szakirodalomban visszakeresni a részleteket.

A szerző a 118. oldalon úgy fogalmaz, hogy az anonimizált, kizárólag módszerfejlesztésre szánt humán biológiai minták felhasználásához nincs szükség etikai engedélyre. Bírálóként ezzel az állítással határozottan nem tudok egyetérteni. A hatályos hazai és nemzetközi jogszabályok, valamint a tudományetikai normák szerint minden humán mintán végzett kutatáshoz elengedhetetlen a Kutatásetikai Bizottság (pl. TUKEB) jóváhagyása és a tájékoztatott betegek beleegyező nyilatkozata.

Kérdéseim:

1. *Glifozát és AMPA mérése (45. oldal):* A szerző a módszerfejlesztést ESI negatív módban kezdte a szerkezet alapján. Míg a glifozátnál ez szakmailag indokolt, az AMPA esetében a pozitív ionizációs mód is reális alternatíva lett volna. Milyen jelet adott az AMPA pozitív ionizációs módban, és végeztek-e erre vonatkozó kísérleteket?

2. *Mozgófázis optimálása és ionpár-képzők (5.1.2.1. fejezet):* Mi indokolta a HFBA alkalmazását ilyen meglepően nagy, 0,5%-os koncentrációban a biogén aminok analízisénél? A HFBA adalékkal végzett mérések, valamint a későbbi HILIC módszerre való áttérés kromatogramjai és tömegspektrumai hiányoznak a dolgozatból és a kapcsolódó közleményből is. Kérem a Szerzőt, hogy mutassa be a védésen a két módszer összehasonlító kromatogramjait és MRM eredményeit, amennyibben ezek még elérhetőek (tekintettel az projekt óta eltelt időre)! Milyen tapasztalatai vannak a HFBA kromatográfiás rendszerben való visszamaradásáról (memória-hatás, háttércsúcsok negatív módban)?

3. *Aminosav-analízis (5.2.1.2. fejezet):* A 20 fehérjeépítő aminosav meghatározásának bemutatásakor a kapcsolódó 50. és 51. ábrákról hiányzik a leucin. Hova lett a leucin az ábrázolt mérésekből?

4. *Klinikai mérések és etikai jóváhagyás:* A ciklosporin-mérések és további bemutatott esettanulmányok során a tömegspektrometriás mérés eredménye a dolgozat szerint befolyásolta a klinikai döntéshozatalt. Rendelkeztek-e etikai engedéllyel a vizsgálatokhoz, és milyen személyes tapasztalatai vannak a Jelöltnek az etikai jóváhagyások kezelésével kapcsolatban olyan sürgős klinikai esetekben, ahol a tömegspektrometriás mérésnek azonnali diagnosztikai értéke van?

Szabó Pál értekezése a jelzett módszertani és formai kritikai észrevételek ellenére egy kiemelkedő kísérletes és módszerfejlesztői munka eredménye. A szerző kiemelkedő analitikai tudásról és széles körű gyakorlati tapasztalatról tett tanúbizonyságot. A Jelölt tudományos munkásságát hat, precízen körülhatárolt tézispontban foglalta össze. A tézisek tükrözik a komplex mátrixok LC-MS/MS alapú vizsgálatában elért eredményeinek tudományos jelentőségét, elméleti és módszertani megalapozottságát, valamint az ipari és klinikai gyakorlatban rejlő széles körű hasznosíthatóságát. A hat tézispontban megfogalmazott szakmai megállapításokat megalapozottnak tartom és azokat elfogadom. Az elért tudományos eredmények, a publikációk száma és az ipari-klinikai alkalmazások sokfélesége bizonyítja a Jelölt érdemeit. A dolgozat a bírálatban megfogalmazott hiányosságok ellenére megfelel az MTA doktori cím megszerzésére előírt követelményeknek. Javaslom a bíráló bizottságnak, hogy a nyilvános vita sikeres lebonyolítása esetén Szabó Pál számára adja meg az MTA doktora címet.

Budapest, 2026. október 3.

Dr. Schlosser Gitta
egyetemi adjunktus
Eötvös Loránd Tudományegyetem, Kémiai Intézet